

OBJECTIUS

Objectiu principal:

Realitzar una revisió de tots els mecanismes moleculars descrits i pels quals els elements mòbils s'insereixen en gens crítics de malalties humanes.

Altres objectius:

Aprofundir en els trets més característics de cada element per tal de veure quins són els mecanismes més freqüents per cada un i si existeix alguna peculiaritat en la manera d'insereir-se en el genoma que els faci més característics.

METODOLOGIA

Per tal de presentar el projecte d'una manera una mica més entenedora i visual s'ha creat un lloc web que permet transmetre el coneixement referent a aquests elements als més novells en el tema i entendre què són els elements mòbils, de quina manera funcionen i el que poden arribar a causar si s'insereixen en llocs poc "adequats" en el genoma humà.

INTRODUCCIÓ

Els elements mòbils són seqüències de DNA que tenen la capacitat intrínseca de canviar de posició dins el genoma. Es calcula que aproximadament un terç està ocupat per aquestes seqüències. Actualment la es classifiquen segons el seu mecanisme de transposició en:

- **Elements de classe I:** Es transposen a través d'una molècula intermediària de RNA.
- **Elements de classe II:** Es transposen directament a través d'una molècula de DNA.

Els elements seleccionats pel que fa al nombre de còpies i percentatge d'ocupació en el genoma humà trobem tres tipus majoritaris (Taula 1)^{1,2}:

ELEMENT MÒBIL	NOMBRE DE CÒPIES	PERCENTATGE D'OCCUPACIÓ DINS DEL GENOMA
Long Interspersed Nuclear Elements (LINE)	500.000	17%
Alu	1.100.000	11%
SINA-VNTR-Alu (SVA)	3.000	0,2%

Taula 1. Recull de la distribució dels tres elements majoritaris al genoma humà.

MECANISMES MOLECULARS DELS ALU, LINE I SINE¹

EXON SKIPPING

Mecanisme capaç d'eliminar un exó en el RNA missatger (mRNA) madur resultant.

INTRÓ

Inserció a <60 nucleòtids *upstream* del següent exó del gen en qüestió. És el que s'anomena inserció en el *branchpoint*.

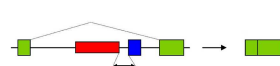


Figura 1. Mecanisme causant del *exon skipping* quan la inserció té lloc en un intró.

EXÓ

En aquest cas el mecanisme roman **desconegut** tot i que es creu que la inserció podria inactivar els llocs acceptors i donadors de *splicing*.



Figura 2. Mecanisme causant del *exon skipping* quan la inserció té lloc en un exó.

23

EXONITZACIÓ PARCIAL UTILITZANT LLOCS DE *SPLICING* DESCONEGUTS

Aparició d'un codó de terminació prematur o una proteïna truncada, ambdós impeding l'expressió del gen afectat.

INTRÓ

Es creen dos nous llocs de *splicing* degut al corrimment de la pauta de lectura, resultant així en un transcrit madur ja sigui amb només una part del retrotransposó o amb una part de retrotransposó i d'intró.

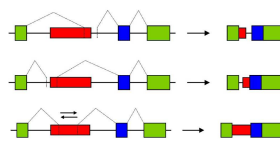


Figura 3. Mecanisme causant de l'exonització parcial utilitzant llocs de *splicing* desconeguts quan la inserció té lloc en un intró.

EXÓ

Dos llocs de *splicing* nous a causa del corrimment de la pauta de lectura, resultant en un transcrit madur on l'exó que ha quedat interromput (color blau) es veu parcialment eliminat.

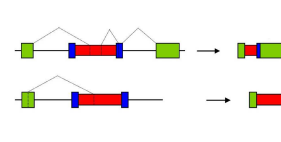


Figura 4. Mecanisme causant de l'exonització parcial utilitzant llocs de *splicing* desconeguts quan la inserció té lloc en un exó.

8

EXONITZACIÓ COMPLETA

Inserció enmig d'un exó → aparentment no hi ha corrimment de la pauta de lectura. Les complicacions que això pot comportar, entre d'altres, és la pèrdua de la funcionalitat a diferents nivells de la proteïna, depenent de la mida de l'insert, eliminant dominis funcionals o bé originant mRNA no funcional.



Figura 5. Mecanisme causant de l'exonització completa.

3

EXONITZACIÓ PARCIAL UTILITZANT UN LLOC DE *SPLICING* DESCONEGUT EN 5'

La inserció enmig d'un exó causa la pèrdua de la part *downstream* a la posició d'inserció de l'exó i l'addició d'una part de l'element al mRNA madur.



Figura 6. Mecanisme causant de l'exonització parcial utilitzant un lloc de *splicing* desconegut en 5'.

1

EXONITZACIÓ PARCIAL UTILITZANT UN LLOC DE *SPLICING* DESCONEGUT *UPSTREAM* DE 5' O *DOWNSTREAM* DE 3'

Inserció enmig d'un exó → pèrdua d'una part important de l'exó. S'observen tant defectes en el procés d'elongació com aparició de senyals de terminació prematurs.

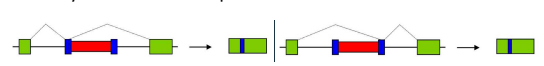


Figura 7. Mecanisme causant de l'exonització parcial utilitzant un lloc de *splicing* desconegut *upstream* de 5' (esquerra) o *downstream* de 3' (dreta).

2

ALU

- Orientació invertida ≈ sentit traducció¹.
- Orientació antisentit es troba més relacionat amb malalties (63,5%).
- Mecanisme: *exon skipping*.

LINE

- Orientació invertida >> sentit traducció.
- Selecció a favor de les invertides.
- ↑ Idea LINE orientats positivament.
- Mecanisme: *exon skipping*.

SVA

- Orientació antisentit >> sentit traducció.
- Selecció negativa per orientació positiva.
- Efecte mutagènic per l'expressió gènica.
- Mecanisme: cap preferencial.

CONCLUSIONS

- Baix percentatge de malalties relacionades amb els elements mòbils Alu, LINE i SVA (0,27%)³.
- Dels tres elements mòbils treballats, s'observa que els més relacionats amb malalties humanes són els Alu (65,88%), seguits dels LINE (25,88%) i finalment els SVA (8,24%).
- Dels sis mecanismes descrits, el ***exon skipping*** és el més recurrent dins de les malalties descrites.
- Malalties com la neurofibromatosis tipus I són riques en quan a varietat de mecanismes descrits → els mecanismes no són propis de malalties específiques.

REFERÈNCIES

1. Kaer, K. & Speck, M. Retroelements in human disease. *Gene* 518, 231–41 (2013). [Adaptació de les Figures].
2. Hanks, D. C. & Kazanian, H. H. Active human retrotransposons: variation and disease. *Curr. Opin. Genet. Dev.* 22, 191–203 (2012).
3. Callinan, P. & Batzer, M. Retrotransposable elements and human disease. *Genome Dyn.* 1, 104–115 (2006).

